

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002810

International filing date: 16 March 2005 (16.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE

Number: 10 2004 013 637.8

Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 25 May 2005 (25.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 10 2004 013 637.8
Anmeldetag: 19. März 2004
Anmelder/Inhaber: Capsulution NanoScience AG,
12489 Berlin/DE
Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln
und Mikrokapseln unter Verwendung poröser
Template sowie CS-Partikel und Mikrokapseln
IPC: B 01 J, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. April 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Faust".

Faust

**Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln und Mikrokapseln
unter Verwendung poröser Template sowie CS-Partikel und Mikrokapseln**

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Kolloidtechnik und betrifft ein Verfahren zur
5 Herstellung von CS-Partikeln und gefüllten Mikrokapseln unter Verwendung poröser
Template sowie CS-Partikel und Mikrokapseln

Mikrokapseln aus alternierend adsorbierten Polyelektrolytschichten (Layer by Layer
LbL) sind beispielsweise aus [1] bekannt und in DE 198 12 083 A1, DE 199 07 552
10 A1, EP 98 113 181, WO/47252 und US 6,479,146 beschrieben, deren
Offenbarungsinhalt hiermit vollständig aufgenommen wird. Derartige Kapselsysteme
besitzen aufgrund ihrer einstellbaren Semipermeabilität ein hohes
Anwendungspotential als Mikroreaktoren, Drug Delivery Systeme etc. Voraussetzung
ist die Befüllung mit entsprechenden Wirkstoffen, Enzymen, Polymeren oder
15 Katalysatoren.

Bisher wurden Mikrokapseln hergestellt, die im Inneren das gleiche Medium
(Lösungsmittel) wie außerhalb aufweisen. Bei den meisten Anwendungen werden
jedoch im Inneren funktionalisierte Makromoleküle benötigt, die dort permanent
20 immobilisiert und in gelöster Form vorliegen sollen, um ihre Funktionalität zu
erhalten. Die bekannten Verfahren zur Herstellung derartig befüllter Kapseln sind nur
unter bestimmten Bedingungen einsetzbar. Speziell für empfindliche Biomoleküle
treten Schwierigkeiten beim Befüllen nach den bekannten Methoden auf.

25 Bisher sind 3 Möglichkeiten zur Befüllung mit Makromolekülen entwickelt worden.

a) Ship in bottle synthesis^[2]

Monomere werden in Gegenwart von Kapseln polymerisiert. Die kleinen
Initiator- und Monomer-moleküle dringen in die Kapseln ein. Nach der
30 Polymerisation werden die in der Lösung synthetisierten Polymere
weggewaschen, wogegen die im Inneren der Kapseln entstandenen Polymere
nicht mehr durch die Kapselwand diffundieren können und im Inneren

immobilisiert sind. Diese Methode ist allerdings auf synthetische Moleküle beschränkt.

5 b) Switching of the permability^[3,4]

Hierbei werden Kapseln verwendet, deren Permeabilität sich bei Änderung des pH-Werts oder der Ionenstärke der Lösung verändert. Die Kapseln werden zu einer Lösung des Makromoleküls gegeben und durch Zugabe von Salz oder Änderung des pH-Werts in einen durchlässigen Zustand geschaltet. Nach dem Eindringen der Polymere wird der pH-Wert wieder zurückgeschaltet bzw. das Salz weggewaschen und die Makromoleküle sind im Inneren immobilisiert. Der Nachteil liegt in der Notwendigkeit, spezielle, schaltbare Kapseln zu verwenden. Weiterhin können bisher nur geringe Konzentrationen verkapselt werden.

15 c) Controlled precipitation^[5]

Bei dieser Methode wird die Füllung vor dem Aufbringen der LbL Schale auf dem Templat präzipitiert. Dazu wird entweder eine geringe Löslichkeit in einem spezifischen Lösungsmittel oder eine Komplexierung des Makromoleküls mit einem Hilfsstoff ausgenutzt. Auf die Präzipitatschicht wird anschließend eine normale LbL Beschichtung aufgebracht. Das Templat wird aufgelöst. Durch Veränderung des Lösungsmittels oder die Zersetzung des Komplexes wird das Makromolekül von der inneren Oberfläche der Kapseln in das Kapselinnere gelöst. Diese Methode muss für jedes Füllmaterial sehr spezifisch optimiert werden, was bisher nur an ausgewählten Beispielen gelungen ist. Häufig sind die Präzipitatschichten nicht homogen genug (raue Oberfläche) um eine gut definierte LbL Kapsel aufzubringen. Weiterhin muss im Falle von Biopolymeren die Auflösung des Templates unter milden Bedingungen erfolgen, was bei den meist verwendeten Melamine-Formaldehyd- (pH 1), Erythrozyt- (pH 12, NaOCl) und Polystyrenpartikeln (Tetrahydrofuran) nicht der Fall ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zum Verkapseln von Materialien bzw. Wirkstoffen anzugeben, bei dem die zu verkapselnden Wirkstoffe

einfach und in hoher Konzentration im Inneren der Kapseln angereichert werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln und/oder Mikrokapseln mit den Schritten gelöst:

- zumindest ein zu verkapselnder Wirkstoff wird in porösen Templanen adsorbiert;
- eine Kapselhülle wird um die porösen Template durch Aufbringen von alternierend geladenen Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten gebildet.

Dadurch entstehen zunächst CS-Partikel, die noch das poröse Templat als Kern mit dem adsorbierten Wirkstoff enthalten. Nachfolgend kann das poröse Templat aus den CS-Partikeln herausgelöst werden, wobei Mikrokapseln entstehen, die mit dem Wirkstoff gefüllt sind. Vor Bildung der Kapselhüllen kann zumindest eine Grundierungsschicht auf die porösen Template aufgebracht werden. Ggf. werden noch zusätzliche Schichten aus Polyelektrolyten und/oder Nanopartikeln vor der Bildung der eigentlichen Kapselhülle auf die Grundierungsschicht aufgebracht. Typischerweise werden die Kapselhüllen durch sequentielles Adsorbieren alternierend geladener Polyelektrolyte hergestellt (sog. LbL-Verfahren). Typischerweise werden viele als kolloidale Lösung bereitgestellte Template gleichzeitig beschichtet, so dass jedes Templat mit einer Kapselhülle versehen wird. Im Ergebnis wird dann eine kolloidale Lösung von CS-Partikeln bzw. nach Auflösen der Template eine kolloidale Lösung von Mikrokapseln erhalten, die ggf. weiterbehandelt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfahrung werden unter porösen Templanen solche Teilchen verstanden, die eine Vielzahl von Poren bzw. inneren Hohlräumen aufweisen. Nach dem Aufbringen der LbL Schichten und ggf. einer Grundierungsschicht auf die porösen Template werden Kern-Schale-(Core-Shell, CS)-Teilchen erhalten, welche als CS-Partikel bezeichnet werden. Nach dem Herauslösen des ursprünglichen porösen Templates existiert nur noch die Schale, d.h. die Kapselhülle ggf. mit innerer Grundierungsschicht, die im einfachsten Fall mit dem äußeren Lösungsmittel oder mit einer Lösung oder Suspension des eingeschlossenen

Wirkstoffes gefüllt ist. Diese gefüllten Schalen werden als Kapseln bzw. Mikrokapseln bezeichnet. Die CS-Partikel bzw. Mikrokapseln sind mit dem Wirkstoff gefüllt, d.h. der Wirkstoff verbleibt in den CS-Partikeln bzw. Mikrokapseln, da die Kapselhülle als Diffusionsbarriere bezüglich des Wirkstoffs wirkt. Kolloidale Teilchen, die zur Befüllung der porösen Partikel oder zum Aufbau der LbL-Schale verwendet werden und daher im allgemeinen kleiner als 100 nm sind, werden als Nanopartikel bezeichnet.

Im Gegensatz zu den bekannten Methoden bietet die hier beschriebene Erfindung eine neue, einfache und generelle Methode zur Verkapselung von Materialien auch in hoher Konzentration in CS-Partikeln und Mikrokapseln (Layer by Layer Polyelektrolytkapseln). Mit Wirkstoffen gefüllte LbL CS-Partikel und Mikrokapseln werden dabei mit Hilfe von porösen Templaten hergestellt. Dazu werden die porösen Template vor der LbL Beschichtung mit einem oder mehreren Wirkstoffen gefüllt. Wird der Wirkstoff nur ungenügend in den Poren adsorbiert, können spezielle Hilfsstoffe (Mediatoren) oder pH Änderungen zur Verbesserung der Befüllung genutzt werden. Die gefüllten Template werden mit einer speziellen Grundierung überzogen, die nicht in die Poren eindringt, sie jedoch für nachfolgende Beschichtungen abdichtet. Danach erfolgt der Aufbau der Kapselhülle oder -wand über alternierende Adsorption von Polykationen und Polyanionen, wodurch ein gefülltes CS-Partikel entsteht. Für die Herstellung von Mikrokapseln können die porösen Template mit Lösungsmitteln entfernt werden. Speziell bei Silicpartikeln (SiO_2) kann dies unter milden Bedingungen oberhalb von pH 4 durchgeführt werden, um z.B. biologische Wirkstoffe zu schonen

Bei den verwendeten Templaten handelt es sich um poröse Mikropartikel, deren Größe bevorzugt kleiner als 100 μm ist. Die Mikropartikel weisen Poren mit beispielsweise einer Porenweite von 0.3 nm – 100 nm, bevorzugt von 1 nm – 30 nm und besonders bevorzugt von 6 nm – 10 nm auf. Bei vielen Anwendungsfällen kann die untere Grenze der Porenweite zwischen 1 nm und 6 nm, beispielsweise bei 2 nm oder 4 nm, und die obere Grenze der Porenweite zwischen 10 nm und 40 nm, beispielsweise bei 15 nm oder 30 nm, liegen. Grundsätzlich sollte die Porenweite so groß sein, dass die zu verkapselnden Wirkstoffe in die Poren eindringen und sich in

den Poren ablagern können, d.h. insbesondere im Inneren der Poren adsorbieren. Bevorzugt sind daher poröse Template mit einer großen inneren Oberfläche, wobei die innere Oberfläche von den Innenwänden der Poren gebildet wird. Insbesondere sollte die effektiv für die Adsorption der Wirkstoffe zur Verfügung stehende innere Oberfläche groß sein. Unter effektiver innerer Oberfläche wird hier der Teil der Oberfläche verstanden, der für die Adsorption eines Wirkstoffs bestimmter Größe tatsächlich zur Verfügung steht. Da die Template häufig Poren mit verschiedener Weite aufweisen, können großmolekulare Wirkstoffe nur in entsprechend großen Poren eindringen während für kleinere Moleküle auch die kleineren Poren zur Verfügung stehen. Daher kann die Porengröße auch über die Größe der Nanopartikel oder Moleküle bzw. deren Molekulargewicht beschrieben werden, die noch in die Poren eindringen können. Die untere Grenze des Molekulargewichts liegt bevorzugt bei 100 g/mol. Die obere Grenze entspricht einem Molekulargewicht von etwa 5×10^6 g/mol. Dabei spielt auch die Form des einzudringenden Moleküls (gestreckt oder geknäult) eine wesentliche Rolle.

Weiterhin ist es möglich, dass die Oberfläche der Porenhohlräume durch mehrere Schichten von alternierend geladenen Polyelektrylyten und/oder Nanopartikeln bevorzugt mit der LbL-Technik beschichtet wird, d.h. es werden Polyelektrylyt- und/oder Nanopartikelschichten an der "inneren" Oberfläche der porösen Template gebildet. Die Größe der Nanopartikel bzw. das Molekulargewicht der Polyelektrylyte ist an die Porenweite entsprechend angepasst. Nach der Auflösung der Template wird ein filigraner Negativabdruck der ursprünglichen Porenstruktur aus unlöslichen Komplexen aus Polyelektrylytkomplexen und/oder Polyelektrylyt / Nanopartikelkomplexen (inneres Gerüst) erhalten, der die Kapseln mechanisch stabilisiert und ihre innere Oberfläche stark erhöht. Der zu verkapselnde Wirkstoff ist in diesem Fall das Material des inneren Gerüsts. Zusätzlich kann vor der Beschichtung oder nach der Auflösung des porösen Templates ein weiterer Wirkstoff in eingelagert und/oder am inneren Gerüst angelagert (z.B. durch Präzipitation und/oder Adsorption) werden, der dann z.B. an das innere Gerüst gebunden ist. Vorteil eines inneren Gerüsts ist neben der mechanischen Stabilisierung eine deutliche Erhöhung der inneren Oberfläche der Mikrokapseln.

Weiterhin wird die Aufgabe durch CS-Partikel gelöst, mit

- einem Durchmesser kleiner als 100 µm;
- einem porösen Kern in dem zumindest ein Wirkstoff adsorbiert ist; und
- einer Kapselhülle aus mehreren Schichten alternierend geladener Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten.

5

Bei dem porösen Kern handelt es sich um die beschriebenen porösen Template. Ggf. kann zwischen dem porösen Kern und der Kapselhülle eine Grundierungsschicht angeordnet sein, die den Kern umgibt und zur Verbesserung des Aufbaus der
10 Kapselhülle beiträgt.

Weiterhin wird die Aufgabe durch Mikrokapseln gelöst, mit

- einem Durchmesser kleiner als 100 µm;
- einer Kapselhülle aus mehreren Schichten alternierend geladener Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten;
- einer Grundierungsschicht an der Innenseite der Kapselhülle; und
- zumindest einem Wirkstoff, der im Inneren der Mikrokapseln eingeschlossen ist.

15

20 Bei diesen Mikrokapseln ist das poröse Templat bzw. der poröse Kern entfernt.

Es liegt weiter im Rahmen der Erfindung, Mikrotemplate mit den folgenden Schritten herzustellen:

- zumindest ein poröses Templat wird bereitgestellt;
- die Oberfläche der Porenhohlräume des porösen Templates wird mit mehreren Schichten von alternierend geladenen Polyelektrolyten und/oder Nanopartikeln beschichtet; und
- das poröse Templat wird aufgelöst, wobei ein Mikrotemplat bestehend aus den Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten verbleibt.

25

30 Die Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten können ggf. vor oder nach dem Auflösen des Templates noch vernetzt werden (z.B. kovalent), um die Stabilität des Mikrotemplates zu erhöhen. Im Ergebnis liegt wieder ein filigranes Gerüst vor, dass

weitgehend einem negativen Abdruck der inneren Porenstruktur des Templates entspricht und hier das Mikrotemplat darstellt. Bei der Beschichtung der Porenoberfläche kann es natürlich auch vorkommen, dass an der Außenseite des Templates Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten gebildet werden, die auch nach dem Auflösen des Templates verbleiben. Je nach Größe der verwendeten Polyelektrolyte und/oder Nanopartikel ist die so gebildete Hülle nur teilweise oder auch weitgehend vollständig aufgebaut. Die gebildeten Mikrotemplate können nun Ausgangspunkt für die Herstellung weiterer Mikropartikel sein, z.B. können Wirkstoffe am Gerüst angelagert werden. Die Mikrotemplate zeichnen sich durch eine relative große Oberfläche bei kleinem Volumen aus und bieten daher viele Bindungsstellen für anzulagernde Wirkstoffe. Im Vergleich zu den Mikrokapseln mit innerem Gerüst wird bei den Mikrotemplaten nach dem Befüllen des Templates mit Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten keine Kapselhülle mit optionaler Grundierungsschicht gebildet. Die Herstellung der Mikrotemplate und der Mikrokapseln mit innerem Gerüst kann jedoch mit gleichen Materialien und unter gleichen Bedingungen erfolgen. Die Größe der Mikrotemplate entspricht der Größe der verwendeten Template und liegt daher in dem weiter oben angegebenen Bereich.

Die hergestellten und mit dem Wirkstoff befüllten CS-Partikel und/oder Mikrokapseln können in vielen Bereichen vorteilhaft angewendet werden, beispielsweise

- zur Verkapselung von Stoffen in den Bereichen der Diagnostik, Sensorik; und/oder
- zur selektiven Akkumulation von Stoffen aus Lösungen für Anwendungen in der Wasserreinigung, Diagnostik, Nuklearchemie etc.; und/oder
- zum Einschluss katalytisch wirkender Stoffe insbesondere Metalle und/oder Metalloxide und/oder Enzyme zur Katalyse chemischer und biochemischer Reaktionen; und/oder
- zur Verkapselung von Nanopartikeln, insbesondere zur Herstellung fluoreszenter oder magnetischer Mikrokapseln, für diagnostische oder medizinische Anwendungen; und/oder
- zur Verkapselung und Freisetzung von Wirkstoffen in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie; und/oder
- zu Separationszwecken, z.B. in der Chromatographie; und/oder

- zu Anwendungen in der Nahrungsmittelindustrie und der Land- und Forstwirtschaft.

5 Weitere vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung, unabhängig davon, ob es sich um das Verfahren, die CS-Partikel oder Mikrokapseln handelt, werden nachfolgend anhand der Figuren beschrieben. Dabei zeigen:

10 Figur 1 einzelne Verfahrensschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens sowie die dabei erhaltenen CS-Partikel bzw. Mikrokapseln;

Figur 2 a) und b) CS-Partikel und c) Mikrokapseln mit einem verkapselten positiven Polymer;

Figur 3 a) CS-Partikel und b) Mikrokapseln mit einem verkapselten negativen Polymer;

15 Figur 4 a) CS-Partikel und b) Mikrokapseln mit einem verkapselten zwitterionischen Protein;

Figur 5 a und b) CS-Partikel sowie c und d) Mikrokapseln mit mehreren verkapselten Wirkstoffen;

20 Figur 6 a) Kapseln mit Nanopartikeln gefüllt b) Superparamagnetismus in mit Nanopartikeln befüllten Kapseln;

Figur 7 a) und b) CS-Partikel sowie c) und d) Mikrokapseln mit einem PAH-Rho/PSS Komplexgerüst gefüllt; und

Figur 8 Verfahrensschritte zur Herstellung von Mikrotemplaten.

25 Die einzelnen Verfahrensschritte werden anhand der Figur 1 erläutert. Bevorzugt werden kolloidale Partikel (Template) mit einer definierten Porosität verwendet, die mit den zu verkapselnden Materialien (im folgenden Wirkstoff genannt) in der gewünschten Konzentration befüllt werden können. Figur 1A zeigt das Befüllen mit einem Wirkstoff, der zu einem späteren Zeitpunkt permanent im Inneren immobilisiert ist oder bei entsprechender Wandpermeabilität dosiert freigesetzt wird. Dagegen ist in Figur 1B die Bildung einer Mikrokapsel mit innerem Gerüst dargestellt.

Der Wirkstoff kann jedes Material sein, welches sich

1. im Inneren von porösen Templaten akkumulieren lässt und
2. mit einer LbL Hülle über einen bestimmten Zeitraum zurückhalten lässt.

Die Wirkstoffe können molekular, aggregiert, als Komplex oder in kolloidaler Form

5 vorliegen. Insbesondere handelt es sich bei den zu verkapselnden Wirkstoffen um Polymere und/oder Proteine und/oder organische Moleküle mit Molekulargewichten über 100 g/mol und/oder Nanopartikel. Insbesondere kann es sich dabei um Enzyme und/oder Katalysatoren und/oder Farbstoffe und/oder pharmazeutische bzw. kosmetische Wirkstoffe und/oder Pflanzenschutzmittel handeln. Die zu

10 verkapselnden Wirkstoffe können eine unterschiedliche Affinität bzw. Bindungskonstante hinsichtlich der Ablagerung in den Poren aufweisen. Die Wirkstoffe besetzen die zur Verfügung stehenden Bindungsstellen an der inneren Oberfläche in Abhängigkeit von ihren Bindungskonstanten. Diese unterschiedliche Affinität kann beim Beladen der Template mit mehreren Wirkstoffen ausgenutzt

15 werden.

Poröse Template 2 sind kolloidale anorganische und organische Partikel im für LbL Kapseln geeigneten Größenbereich zwischen 100 nm und 100 µm insbesondere zwischen 500 nm und 15 µm bzw. 30 µm. Bevorzugt ist dabei eine möglichst geringe

20 Verteilung der Porengröße dieser Template 2, d.h. die Poren sollten bevorzugt weitgehend die gleiche Porenweite aufweisen. Insbesondere poröse kolloidale Silicapartikeln und/oder Zeolithe und/oder organische Polymerpartikel eignen sich als Template, da diese Partikel mit einer hinreichend schmalen Verteilung der Porenweite herstellbar sind. Poröse Zeolithpartikel weisen dabei eine Porenweite von

25 insbesondere 0.3 nm bis 10 nm auf.

Befüllung der Template (Schritt A)

Die Befüllung der porösen Template 2 mit einem oder mehreren Wirkstoffen 4 kann durch attraktive Wechselwirkung vermittelt werden, beispielsweise durch Adsorption

30 der in einer Lösung (beispielsweise ein wässriges Milieu) vorliegenden Wirkstoffe und Template 2 über elektrostatische und/oder H-Brückenbindungen und/oder spezifische Wechselwirkungen und/oder van der Waals Wechselwirkungen erfolgen. Als Wirkstoffe können organische oder anorganische Materialien dienen, für die

Layer by Layer Filme impermeabel oder wenig permeabel sind. Diese Materialien können gelöst, als Feststoffgerüst oder in kolloidaler Form als Nanopartikel vorliegen. Für die Adsorption in den porösen Templayern besonders geeignet sind elektrostatische Wechselwirkungen, da geladene Materialien zugleich eine gute äußere Oberfläche für die nachfolgenden LbL Beschichtungsschritte bilden. Während die Befüllung mit Molekülen, die entgegengesetzt zur Poren- bzw. Templayeroberfläche geladen sind, keine Schwierigkeiten bereitet, erfordern Materialien mit gleichsinniger Ladung eine besondere Behandlung. Dafür kommen insbesondere die drei nachfolgend genannten Varianten in Frage:

- 10 1. Durch die Verschiebung des pH-Wertes werden die Wirkstoffe selbst oder die Oberfläche des Templates umgeladen. Dadurch kommt es zu einer attraktiven Wechselwirkung. Insbesondere Biopolymere mit einem isoelektrischen Punkt können so relativ einfach in den Templayern adsorbiert werden.
- 15 2. Mittels geeigneter Hilfsstoffe (Mediatoren) wird die Adsorption der Wirkstoffe vermittelt. Die Hilfsstoffe können beispielsweise die Oberfläche der Poren umladen oder auch spezifische Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen (z.B. Proteine, Peptide, weitere Wirkstoffe) und der Porenoberfläche ermöglichen. Die Verwendung von Hilfsstoffen erlaubt insbesondere eine Umladung von Oberflächen mit nachfolgender Adsorption der gleichsinnig geladenen Wirkstoffe. Derartige Hilfsstoffe können mehrfach, insbesondere 2-5 fach geladene Materialien sein (z.B. Metall³⁺ oder Polyamine (NR₄)_n mit n = 2-5 oder SO₄²⁻, PO₄³⁻, R-(COO⁻)_n mit n = 2-5) die unter bestimmten Bedingungen (d.h. bei bestimmten pH-Werten und/oder Ionenstärken) einen Komplex mit dem zu adsorbierenden Material bilden und unter anderen Bedingungen (d.h. anderen pH-Werten und/oder Ionenstärken) wieder entfernt werden können.^[5]
- 20 3. Hilfsstoffe können auch Makromoleküle 14 (Figur 1B) mit einer Ladungszahl n>5 sein, die als gelöste Moleküle oder feste Gerüststrukturen in den Mikrokapseln verbleiben, nachdem die Kerne herausgelöst worden sind. Für die Präparation fester Gerüststrukturen werden LbL Strukturen in den Poren durch abwechselnde Adsorption vergleichsweise niedermolekularer Polyelektrolyte erzeugt. Die gebildeten Strukturen entsprechen einem Negativabdruck der vorhandenen Poren und lassen sich im Allgemeinen

nachfolgend nicht mehr auflösen. Nach dem Herauslösen des ursprünglichen Templates bleiben sie als filigranes Geflecht oder inneres Gerüst 16 (Figur 1B) mit sehr großer Oberfläche im Inneren der Mikrokapseln zurück. Derartige Strukturen können zur mechanischen Stabilisierung von Mikrokapseln verwendet werden oder durch die große Oberfläche zur Akkumulation anderer Materialien oder für Katalysatoranwendungen dienen.

Sollen mehrere Wirkstoffe verkapstelt werden, kann deren Adsorption nacheinander oder gleichzeitig erfolgen. Zur Befüllung mit den Wirkstoffen werden Porengrößen verwendet, die auf die Größe der zu befüllenden Moleküle abgestimmt sind. Insbesondere bei Silicapartikeln lassen sich Moleküle zwischen 0,1 und 5000 kDa (100 g/mol – 5 000 000 g/mol) in Porengrößen von 4 bis 30 nm einlagern. Es können auch mehrere Wirkstoffe bei vergleichbaren Bindungskonstanten simultan oder bei unterschiedlichen Bindungskonstanten sequentiell eingelagert werden. Dabei wird der Wirkstoff mit der höheren Bindungskonstante im Unterschub befüllt, d.h. dessen Konzentration wird so gewählt, dass dieser Wirkstoff nicht alle zur Verfügung stehenden Bindungsstellen besetzt. Danach werden die unvollständig gefüllten Partikel mit dem 2. Wirkstoff in einer Lösung durch Adsorption aufgefüllt. Im Ergebnis sind die Template 4 weitgehend mit dem oder den Wirkstoff(en) 4 aufgefüllt.

Grundierung (Schritt B)

Auf die nun gefüllten Template 5 wird optional eine Grundierungsschicht 6 aus beispielsweise einem Polyelektrolyt oder aus Nanopartikeln aufgebracht. Das Grundierungsmaterial ist so auszuwählen und anzupassen, dass es

1. selbst nicht in die gefüllten Poren eindringt,
2. ein Eindringen der beim nachfolgenden Aufbau der LbL Kapselhülle verwendeten Materialien ins Innere verhindert

Besonders geeignet sind hochmolekulare oder/und verzweigte Polyelektrolyte sowie Nanopartikel, die an die Größe der Poren angepasst sind. Das Grundierungsmaterial 6 unterscheidet sich typischerweise von den nachfolgend aufzubringenden Materialien der Hülle. Ggf. kann es sich auch um einen Polyelektrolyt handeln, der jedoch ein höheres Molekulargewicht und/oder eine

verzweigtere Struktur und/oder eine bessere Vernetzung als die LbL Kapselhüllmaterialien aufweist. Dafür kann ein extra Vernetzungsschritt z.B. über Glutaraldehyd bei aminofunktionalisierten Polyelektrolyten durchgeführt werden.

5 **Beschichtung (Schritt C)**

Anschließend werden auf diese Grundierungsschicht 6 alternierende Schichten 8 aus kationisch und anionisch geladenen Stoffen (Polyelektrolyte), bevorzugt Polymere, aufgebracht, bis die gewünschte Semi- oder Impermeabilität der LbL Kapselwand 9 für den eingeschlossenen Stoff erreicht ist. Die Permeabilität der LbL Kapsel kann dabei durch die Schichtzahl, die Auswahl des Materials, durch eine Nachbehandlung mittels Annealing, oder durch Implementierung von weiteren Stoffen in die Kapselwand^[8] für das jeweilige verkapselte Material speziell eingestellt werden. Nach dem Aufbau der Kapselwand liegen CS-Partikel 10 mit einem gefüllten porösen Kern vor. Geeignete Stoffe zur Bildung der Kapselwand sowie eine geeignete Verfahrensabläufe lassen sich den bereits genannten Dokumenten DE 198 12 083 A1, DE 199 07 552 A1, EP 98 113 181, WO/47252 und US 6,479,146 entnehmen.

Auflösen der Kerne (Schritt D)

Eine nachfolgende optionale Auflösung der Kerne (Template) aus den CS-Partikeln 20 10 erfolgt mit einem geeigneten Lösungsmittel. Die Produkte der Auflösung werden durch Waschen mit dem Lösungsmittel und Wasser aus dem Kapselinneren entfernt, wobei der eingefüllte Wirkstoff 4 mit größerem Molekulargewicht im Inneren zurückbleibt. Lösungsmittel können im Falle der organischen Template organische Flüssigkeiten wie z.B. bei Polystyrol Tetrahydrofuran, oder saure oder basische 25 wässrige Lösungen sein, wie z.B. bei Melaminformaldehydharzen HCl^[6]. Insbesondere Silicapartikel lassen sich gut mit 1mol/l HF auflösen, da die entstehenden Produkte (SiF_6^{2-}) leicht durch die Kapselmembran nach außen diffundieren, ohne die Kapselwand zu schädigen.^[7] 1 molare HF ist jedoch für viele Materialien nicht unproblematisch.

Daher ist insbesondere für empfindliche Wirkstoffe oder empfindliche Kapselwandmaterialien eine schonende Auflösung der Silicateemplate bei pH Werten von 3-6.5 bevorzugt. Dabei wird ein Fluoridsalz mit einer Konzentration von 1-5

mol/l mit einer Pufferlösung 1-5 mol/l auf einen gewünschten pH von 3 – 6 eingestellt. In dieser Reaktionsmischung lösen sich insbesondere poröse Silicatemplate bei genügender Reaktionszeit rückstandslos auf. Die Hexafluorosilikatanionen diffundieren problemlos auch durch dicke LbL Schichten aus den Kapseln heraus. Der bevorzugte pH-Wertbereich erstreckt sich von 3 oder 3,5 (untere Grenze) bis zu 6 oder 6.5.

Die beschriebene Methode zum Auflösen der Template kann unabhängig davon, ob es sich um poröse oder nichtporöse Mikropartikel handelt, verwendet werden und eignet sich insbesondere zum Auflösen von porösen und nicht porösen Silica- und Zeolithpartikeln. Diese Methode ist darüber hinaus grundsätzlich zum Auflösen derartiger Materialien geeignet, wobei diese Materialien im pH-Bereich von 3.5 bis 6 durch Fluoridsalze unter Anwesenheit von Pufferlösung, insbesondere eines Acetat/Essigsäurepuffers, aufgelöst werden. Diese Lösungsmethode eignet sich besonders für säureempfindliche Materialien, die entweder die Kapselwand bilden oder im Inneren eingeschlossen sind. Das betrifft viele Biopolymere wie z.B. Proteine, Enzyme, DNA, aber auch säureempfindliche Polymere oder Nanopartikel, wie z.B. Magnetit oder Quantum Dots (fluoreszierende Nanopartikel).

20 **Optionales Freisetzen des Wirkstoffs (Schritt E)**

Nach dem Entfernen des Templates liegen mit einem Wirkstoff gefüllte Mikrokapseln 12 (Figur 1A) oder mit einem inneren Gerüst 16 versehene Mikrokapseln 13 vor. Je nach der eingestellten Permeabilität der Kapselwand und der Größe der eingeschlossenen Wirkstoffe bleiben die Wirkstoffe permanent im Inneren der Mikrokapseln immobilisiert oder werden innerhalb eines definierten Zeitraumes freigesetzt.

Beispiele

1. **Positiv geladenes Polymer:** 10 mg von sphärischen, porösen Silicatemplaten mit einem Durchmesser von 10 µm und einer Porengröße von 7 nm werden in 100 µL Wasser suspendiert (pH 6.5). Dazu werden 500 µL einer Lösung von 1 g/l Rhodamin gelabeltes Polyallylamin (PAH-Rho; PAH = Poly(allylamine hydrochloride)) mit einem Molekulargewicht von 70 000 g/mol gegeben und 12 h inkubiert. Der

Überstand wird mit Pufferlösung weggewaschen. Sodann wird eine Lösung Fluorescein gelabeltes Chitosan (Chitosan-Flu) mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl zu den Templayen gegeben und an der Oberfläche adsorbiert. Wie die konfokale Aufnahme zeigt, bildet es eine homogene Schicht an der Oberfläche und dringt kaum in die Template ein (Figur 2b). Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten von PSS (Poly(sodium 4-styrenesulfonate)) und PAH mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird 3 Mal mit Wasser gewaschen. Eine Analyse der erhaltenen CS-Partikel ergab im Inneren eine Konzentration von 7 g/l PAH-Rho (Figur 2a). Die Konzentrationen der Wirkstoffe im Inneren der CS-Partikel/Kapseln wurden mit der konfokalen Mikroskopie anhand von Vergleichslösungen über die Fluoreszenz bestimmt. Dabei kann die hohe Konzentration an Farbstoff im Inneren der Kapseln zu Self-Quenching führen, was geringere Konzentrationen vortäuscht.

Die CS-Partikel wurden mit 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer (pH 4) inkubiert. Nach 3 h haben sich die Template (Kerne) vollständig aufgelöst und die mit PAH gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur 2c). Nach mehreren Waschzyklen mit Wasser wurde im Inneren der Kapseln eine Konzentration von 6.3 g/l PAH-Rho bestimmt, die sich bei mehrwöchiger Lagerung nicht mehr veränderte.

Figur 2 zeigt hergestellte CS-Partikel und Kapseln mit positiv geladenem Polymer im Inneren; a) konfokales Bild von mit PAH-Rho befüllten CS-Partikeln, die mit Chitosan-Flu grundiert und mit 7 Schichten PAH/PSS beschichtet sind (Rhodaminkanal PMT2 600 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm); b) konfokales Bild der CS-Partikel (Fluoresceinkanal PMT1 750 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm); c) konfokales Bild von mit PAH-Rho befüllten Kapseln Chitosan(PSS/PAH)₃PSS nach Herauslösen des SiO₂ Templates (Rhodaminkanal PMT2 600V, Bildgröße 80 µm x 80 µm).

2. Negativ geladenes Polymer: 10 mg von sphärischen, porösen Silicateemplate mit einem Durchmesser von 10 µm und einer Porengröße von 7 nm werden in 100 µL Wasser suspendiert (pH 6.5). Anschließend werden die Template in einer 0,1 mol/l

Lösung von FeCl_3 inkubiert. Nach drei Waschzyklen mit Wasser wurden 500 μL einer Lösung von 1 g/l Rhodamin gelabeltes Polystyrolsulfonat (PSS, MW 130 000 g/mol Capsulution Nanoscience AG) zugegeben und 12 h inkubiert. Das anionisch geladene PSS-Rho hat sich über das Fe^{3+} an der Oberfläche der Poren adsorbiert. Der PSS Überstand wird mit Wasser weggewaschen. Sodann wird eine Lösung von Chitosan-Flu mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl zu den Templaten gegeben und an der Oberfläche adsorbiert. Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten von PSS und PAH mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird 3 Mal mit Wasser gewaschen. Im Inneren der so erhaltenen CS-Partikel wurde danach eine Konzentration von 2.3 g/l PSS-Rho bestimmt (Figur 3a). An der Wand ist die Konzentration an PSS besonders hoch, was auf eine verstärkte Adsorption an der inneren Oberfläche der Chitosangrundierung zurückzuführen ist. Die Silicateemplate werden mit 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer pH 4 herausgelöst. Nach 3 h haben sich die Template vollständig aufgelöst und die mit PSS gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur 3b). Im Inneren der Kapseln wurde eine Konzentration von 1,8 g/l PSS-Rho bestimmt, die bei mehrwöchiger Lagerung geringfügig abnahm.

Figur 3 zeigt hergestellte Kapseln mit negativ geladenem Polymer im Inneren; a) konfokales Bild von mit PSS-Rho befüllten CS-Partikeln, die Chitosan(PSS/PAH)₃PSS beschichtet sind (Rhodaminkanal PMT2 800 V, Bildgröße 80 $\mu\text{m} \times 80 \mu\text{m}$); b) Konfokales Bild von mit PSS-Rho befüllten Kapseln aus Chitosan(PSS/PAH)₃PSS nach Herauslösen des SiO_2 Templates (Rhodaminkanal PMT2 850 V, Bildgröße 80 $\mu\text{m} \times 80 \mu\text{m}$).

3. Zwitterionisches Protein Albumin

10 mg von sphärischen, porösen Silicatemplaten mit einem Durchmesser von 10 μm und einer Porengröße von 7 nm werden in 100 μL Wasser suspendiert (pH 6.5). Dazu werden 500 μL einer Lösung von 1 g/l Rhodamin gelabeltes Rinderserum-Albumin (TRITC-BSA, Sigma; BSA = Bovine Serum Albumin) in Acetat-Puffer (0.1 M, pH 5) gegeben und 12 h inkubiert. Der Überstand wird mit Pufferlösung weggewaschen, im Inneren der Template hat sich das Albumin deutlich akkumuliert. Sodann wird eine

Lösung Chitosan-Flu mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl zu den Templayen gegeben und an der Oberfläche adsorbiert. Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten von PSS und PAH mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird 3 Mal mit Wasser gewaschen. Im Inneren der erhaltenen CS-Partikel wurde eine Konzentration von 1,2 g/l BSA bestimmt (Figur 4a). Die Silicateemplate wurden in 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer bei einem pH von 5 herausgelöst. Nach 12 h haben sich die Template vollständig aufgelöst und die mit Albumin gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur 4b). Im Inneren der Kapseln wurde eine Konzentration von 1,4 g/l BSA bestimmt, die sich bei mehrwöchiger Lagerung nicht veränderte. Der höhere Wert in den Kapseln im Vergleich zu den CS-Partikeln resultiert entweder aus einer Abnahme des beim ersten Beispiel erwähnten Self-Quenchings oder aus einer Ablösung des BSA von der Wand ins Innere.

Figur 4 zeigt hergestellte Kapseln mit Protein im Inneren; a) konfokales Bild von mit BSA-Rho (BSA mit Rhodamin markiert) gefüllten CS-Partikeln, die mit Chitosan(PSS/PAH)₃PSS beschichtet sind (Rhodaminkanal PMT 850V, Bildgröße 80 µm x 80 µm); b) Konfokales Bild von mit BSA-Rho gefüllten Kapseln aus Chitosan(PSS/PAH)₃PSS nach dem Herauslösen des SiO₂ Templates (Rhodaminkanal PMT 900 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm).

4. Sequentielle Einlagerung von 2 verschiedenen Wirkstoffen

10 mg von sphärischen, porösen Silicateemplaten mit einem Durchmesser von 10 µm und einer Porengröße von 7 nm werden in 100 µL Wasser suspendiert (pH 6.5). Dazu werden 100 µL einer Lösung von 1 g/l mit Rhodamin gelabeltes Polyallylamin (PAH) mit einem Molekulargewicht von 70 000 g/mol gegeben und 12 h inkubiert. Das kationisch geladene PAH-Rho hat sich im Inneren der Partikel akkumuliert. Im Überstand befindet sich kein PAH mehr. Im nächsten Schritt wird eine Lösung von 500 µL Fluorescein gelabeltes Chitosan mit einem Molekulargewicht von 50 000 – 300 000 g/mol zu den Partikeln gegeben und weitere 12 h inkubiert. Nach dem Wegwaschen des Chitosanüberstandes wird eine Lösung von Chitosan mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl zu den Partikeln gegeben und an der Oberfläche adsorbiert. Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten

von PSS und PAH mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird 3 Mal mit Wasser gewaschen. Wie die konfokalen Aufnahmen zeigen (Figur 5a,b), befinden sich im Inneren der CS-Partikel 2.5 g/l PAH-Rho sowie 7 g/l niedermolekulares Chitosan-Flu. Die Silicatemplate wurden mit 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer pH 4 herausgelöst. Nach 3 h haben sich die Template vollständig aufgelöst und die mit PAH und Chitosan gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur 5c,d). Im Inneren der Kapseln wurden Konzentrationen von 1.7 g/l PAH-Rho und von 7 g/l Chitosan-Flu bestimmt, die sich bei mehrwöchiger Lagerung nicht veränderten.

Figur 5 zeigt konfokale Bilder von CS-Partikeln und Kapseln, die mit 2 positiv geladenen Polymeren PAH-Rho und niedermolekulares Chitosan-Flu gefüllt und mit Chit(PSS/PAH)₃PSS verkapselt sind; a) CS-Partikel im Rhodaminkanal PMT2 600 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm; b) CS-Partikel im Fluoresceinkanal PMT1 500 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm; c) Kapseln im Rhodaminkanal PMT2 700 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm, d) Kapseln im Fluoresceinkanal PMT1 550 V, Bildgröße 80 µm x 80 µm

5. Befüllung mit Nanopartikeln

10 mg von sphärischen, porösen Silicatemplaten mit einem Durchmesser von 10 µm und einer Porengröße von 10 nm werden in 100 µL Wasser suspendiert (pH 6.5). Dazu werden 100 µL einer Lösung von 1 g/l positiv geladener Magnetit-Nanopartikel mit einem Durchmesser von 5-10 nm in einer Acetatpufferlösung pH 5.2 gegeben. Nach 12 h Inkubation wird der Überstand weggeschüttet. Die porösen Template zeigen eine deutliche superparamagnetische Aktivität. Eine Lösung von Chitosan mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl wird zu den Templaytes gegeben und an der Oberfläche adsorbiert. Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten von PSS und PAH mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird 3 Mal mit Wasser gewaschen. Nach der Beschichtung hat sich die magnetische Aktivität nicht verändert. Die Silicatemplate wurden mit 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer pH 4.5 herausgelöst. Nach 12 h haben sich die Template vollständig aufgelöst und die mit Magnetit gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur

6a). Die magnetische Aktivität verringerte sich während der Auflösung kaum (Fig. 6b).

Figur 6 a zeigt konfokale Bilder von Kapseln, die mit positiv geladenen Magnetit-Nanopartikeln gefüllt und mit Chit(PSS/PAH)₃PSS verkapselt sind (80 µm x 80 µm). Figur 6b zeigt, wie die Kapseln in einem Eppendorf-Röhrchen mittels eines Magneten an der Oberseite gesammelt werden können.

6. Mikrokapseln mit einem festen Strukturgerüst im Inneren

10 10 mg von sphärischen, porösen Silicatemplaten mit einem Durchmesser von 10 µm und einer Porengröße von 10 nm werden in 100 µL Wasser suspendiert (pH 6.5). Dazu werden 100 µL einer Lösung von 1 g/l mit Rhodamin gelabeltes Polyallylamin (PAH) mit einem Molekulargewicht von 15 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl gegeben und 60 min unter zeitweiliger Anwendung von Ultraschall inkubiert. Das kationisch 15 geladene PAH-Rho hat sich im Inneren der Partikel akkumuliert. Der Überschuss an PAH-Rho wird weggeschwemmt. Danach wird mit PSS 20 000 g/mol in 0.5 mol/l Salz inkubiert und der Überstand weggeschwemmt. Dieses Verfahren wird 4 mal durchgeführt (8 Schichten). Danach wird eine Lösung von Chitosan mit einem Molekulargewicht > 300 000 g/mol in 0.5 mol/l NaCl zu den Partikeln gegeben und 20 an der Oberfläche adsorbiert. Nach der Grundierung werden alternierend 7 Schichten von PSS und PAH 70 000 (mit dem Farbstoff Cy5 gelabelt) mit Lösungen von 1 g/l Polymer in 0.5 mol/l Salz aufgebracht. Zwischen den Beschichtungsschritten wird mit Wasser gewaschen. Wie die konfokalen Aufnahmen zeigen (Figur 7a,b) befindet sich im Inneren der CS-Partikel PAH-Rho, während das Cy5 gelabelte PAH die Hülle bildet. Als Konzentration wurde 21,5 g/l PAH-Rho bestimmt. Die Silicatemplate 25 wurden mit 100 mL einer Lösung von 2 mol/l Natriumfluorid in 1 mol/l Acetatpuffer pH 4 herausgelöst. Nach 3 h haben sich die Template vollständig aufgelöst und die mit dem PSS/PAH-Rho gefüllten Kapseln bleiben zurück (Figur 7c). Im Inneren der Kapseln wurden Konzentrationen von 16,9 g/l PAH-Rho bestimmt, die wegen des in 30 dem Komplexgerüst auftretenden Selfquenchings garantiert deutlich höher sind. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Kapseln kollabieren diese Kapseln durch das stabile Gerüst beim Trocknen nicht (Figur 7d,e). Weiterhin wurde die Ortsstabilität des filigranen Gerüstes im Inneren durch das Bleichen von Bereichen (2 Punkte links und

rechts vom Zentrum) und nachfolgendes Scannen mit dem konfokalen Mikroskop nachgewiesen (Figur 7 c).

Figur 7 zeigt konfokale Bilder von CS-Partikeln und Kapseln die mit einem PAH-Rho/PSS Komplex gefüllt und mit Chit(PSS/PAH)₃PSS umhüllt sind a) CS-Partikel im Rhodaminkanal PMT2 600 V, Bildgröße 40 µm x 40 µm; b) CS-Partikel im Cy5 Kanal PMT1 500 V, Bildgröße 40 µm x 40 µm; c) Kapsel im Rhodamin- und Cy5 Kanal überlagert, in die Kapsel wurden mit hoher Laserleistung 2 Löcher gebrannt, die orts-stabil sind, Bildgröße 40 µm x 40 µm, d) Kapseln nach Beispiel 1 hergestellt (PAH-Rho befüllt) nach dem Trocknen, Bildgröße 40 µm x 40 µm e) Kapseln mit PAH-Rho/PSS Gerüst nach dem Trocknen, Bildgröße 40 µm x 40 µm

Figur 8 zeigt einzelne Verfahrensschritte zur Herstellung von Mikrotemplaten 16, die hier aus einem filigranen Gerüst von Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten 14 besteht. Dazu werden poröse Template 2 mit alternierend geladenen Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten 14 befüllt, d.h. diese Materialien beschichten die innere Oberfläche (Porenoberfläche) der Template 2 und ggf. auch die äußere Oberfläche der Template. Nach dem Auflösen der Template 2 bleiben Mikrotemplate 16 zurück, die von teilweise bzw. weitgehend geschlossen Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten umgeben sein können.

Bezugszeichenliste

2	poröses Templat
25	4 Wirkstoff
5	mit Wirkstoff befülltes Templat
6	Grundierungsschicht
8	Schichten der Kapselhülle
9	Kapselhülle
30	10 CS-Partikel
12, 13	Mikrokapsel
14	Polyelektrolyte / Nanopartikel
16	inneres Gerüst / Mikrotemplat

Literatur

[1] E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davis, H. Möhwald, *Angewandte Chemie-International Edition* **1998**, *37*, 2202-2205.

5

[2] L. Dähne, S. Leporatti, E. Donath, H. Möhwald, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5431-5436.

[3] A. A. Antipov, G. B. Sukhorukov, S. Leporatti, I. L. Radtchenko, E. Donath, H. Möhwald, *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2002**, *198*, 535-541.

10

[4] G. Ibarz, L. Dähne, E. Donath, H. Möhwald, *Advanced Materials* **2001**, *13*, 1324-1327.

[5] I. L. Radtchenko, G. B. Sukhorukov, H. Möhwald, *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2002**, *202*, 127-133.

15

[6] H. Möhwald, E. Donath, G. Sukhorukov in *Multilayer Thin Films* (Ed.: J. B. Schlenoff), Wiley VCH, New York / Basel, **2003**, pp. 363-391.

[7] L. Dähne, C. Peyratout in *Encyclopaedia of Nanoscience and Nanotechnology* Marcel Dekker, Inc., New York **2004**

20

[8] D. G. Shchukin, G.B. Sukhorukov, H. Möhwald *Angewandte Chemie - International Edition* **2003**, *42*, 4472-4475.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln und/oder Mikrokapseln mit den Schritten:

5 - zumindest ein zu verkapselnder Wirkstoff (4) wird in porösen Templaten (2) adsorbiert; und
 - eine Kapselhülle (8) wird um die porösen Template (2) durch Aufbringen von alternierend geladenen Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten auf die porösen Template gebildet.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass vor Bildung der Kapselhülle (8) zumindest eine Grundierungsschicht (6) auf die porösen Template (2) aufgebracht wird.

15

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Template (2) Poren mit einer Porenweite von 0,3 nm – 100 nm und bevorzugt von 1 nm – 30 nm aufweisen.

20

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Templaten (2) um poröse organische und/oder anorganische Mikropartikel mit einem Durchmesser kleiner als 100 µm handelt.

25

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Templaten (2) um poröse Silicapartikel und/oder um poröse Zeolithpartikel und/oder um poröse Polystyrolpartikel handelt.

30

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Silicapartikel im Größenbereich von 100 nm bis 100 µm und bevorzugt von 500 nm bis 30 µm liegen.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Zeolithpartikel eine Porenweite von 0,3 nm bis 10 nm aufweisen.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem zumindest einen zu verkapselnden Wirkstoff (4) um zumindest ein Polymer und/oder Protein und/oder organisches Molekül mit einem Molekulargewicht über 100 g/mol und/oder Nanopartikel und insbesondere um ein
5 Enzym und/oder Katalysator und/oder Farbstoff und/oder pharmazeutischen bzw. kosmetischen Wirkstoff handelt.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest ein Hilfsstoff zur Vermittlung der Adsorption des zumindest einen
10 Wirkstoffes (4) verwendet wird.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoff Polyelektrolyte und/oder Nanopartikel verwendet werden und dass die Oberfläche der Porenhohlräume durch mehrere Schichten von alternierend
15 geladenen Polyelektrolyten und/oder Nanopartikeln beschichtet wird.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Template (2) in einer Lösung bereitgestellt werden und zusätzlich oder alternativ zum Hilfsstoff durch Änderung des pH-Werts der Lösung die
20 Adsorption des zumindest einen Wirkstoffes (4) gesteuert wird.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundierungsschicht (6) aus einem Material gebildet wird, das die Poren der porösen Template (2) verschließt und für die folgenden Beschichtungsmaterialien
25 weitgehend undurchlässig ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Template (2) nach Bildung der Kapselhülle (8) aufgelöst werden und dadurch die Mikrokapseln entstehen.
30

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Silica- und/oder Zeolithtemplate durch Fluoridsalze in Gegenwart einer Pufferlösung mit einem pH-Wert zwischen 3.5 und 6 aufgelöst werden.

15. CS-Partikel mit

- einem Durchmesser kleiner als 100 µm;
- einem porösen Kern (2) in dem zumindest ein Wirkstoff (4) adsorbiert ist; und
- 5 - einer Kapselhülle (8) aus mehreren Schichten alternierend geladener Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten.

16. CS-Partikel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Grundierungsschicht (6) aufweisen, die den porösen Kern (2) umgibt.

10

17. CS-Partikel nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die porösen Kerne (2) Poren mit einer Porenweite von 0,3 nm – 100 nm und bevorzugt von 1 nm – 30 nm aufweisen.

15

18. CS-Partikel nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kernen (2) um poröse organische und/oder anorganische Mikropartikel mit einem Durchmesser kleiner als 100 µm handelt.

20

19. CS-Partikel nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kernen (2) um poröse Silicapartikel und/oder um poröse Zeolithpartikel und/oder um poröse Polystyrolpartikel handelt.

25

20. CS-Partikel nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kernen (2) um poröse Silicapartikel im Größenbereich von 100 nm bis 100 µm und bevorzugt von 500 nm bis 30 µm handelt.

21. CS-Partikel nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kernen (2) um poröse Zeolithpartikel mit einer Porenweite von 0,3 nm bis 10 nm handelt.

30

22. Mikrokapseln mit

- einem Durchmesser kleiner als 100 µm;

- einer Kapselhülle (8) aus mehreren Schichten alternierend geladener Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten;
- einer Grundierungsschicht (6) an der Innenseite der Kapselhülle; und
- zumindest einem Wirkstoff (4), der im Inneren der Mikrokapseln eingeschlossen ist.

5

23. CS-Partikel oder Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 15 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Grundierungsschicht (6) und die Kapselhülle (8) aus unterschiedlichen Materialien bestehen.

10

24. CS-Partikel oder Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 15 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem zumindest einen Wirkstoff (4) um Proteine und/oder Polymere und/oder Enzyme und/oder Katalysatoren und/oder Farbstoffe und/oder Nanopartikel handelt.

15

25. Verfahren zur Herstellung von Mikrotemplaten mit den Schritten:

- zumindest ein poröses Templat (2) wird bereitgestellt;
- die Oberfläche der Porenhohlräume des porösen Templates (2) wird mit mehreren Schichten von alternierend geladenen Polyelektrolyten (14) und/oder Nanopartikeln (14) beschichtet; und
- das poröse Templat (2) wird aufgelöst, wobei ein Mikrotemplat (16) bestehend aus den Polyelektrolyt- und/oder Nanopartikelschichten verbleibt.

20

26. Verwendung der CS-Partikel und/oder Mikrokapseln nach einem der Ansprüche 15 bis 24 und/oder Verwendung der nach einem der Ansprüche 1 bis 14 hergestellten CS-Partikel und/oder Mikrokapseln

25

- zur Verkapselung von Stoffen in den Bereichen der Diagnostik, Sensorik; und/oder
- zur selektiven Akkumulation von Stoffen aus Lösungen für Anwendungen in der Wasserreinigung, Diagnostik, Nuklearchemie etc.; und/oder
- zum Einschluss katalytisch wirkender Stoffe insbesondere Metalle und/oder Metalloxide und/oder Enzyme zur Katalyse chemischer und biochemischer Reaktionen; und/oder

30

- zur Verkapselung von Nanopartikeln, insbesondere zur Herstellung fluoreszenter oder magnetischer Mikrokapseln, für diagnostische oder medizinische Anwendungen; und/oder
- zur Verkapselung und Freisetzung von Wirkstoffen in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie; und/oder
- zu Separationszwecken, z.B. in der Chromatographie; und/oder
- zu Anwendungen in der Nahrungsmittelindustrie und der Land- und Forstwirtschaft.

Zusammenfassung**Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln und Mikrokapseln
unter Verwendung poröser Template sowie CS-Partikel und Mikrokapseln**

5

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von CS-Partikeln (10) und Mikrokapseln (12) beschrieben, bei dem in poröse Template (2) zumindest ein Wirkstoff (4) adsorbiert wird (A), wodurch mit Wirkstoffen befüllte Template (5) vorliegen. Anschließend werden die Template (2) mit einer Grundierungsschicht (6) versehen (B), welche den nachfolgenden Aufbau der Kapselhülle (9) erleichtern sollen. Die Kapselhülle wird durch Aufbringen alternierend geladener Polyelektrolytschichten (8) gebildet (C). Es werden gefüllte CS-Partikel (10) erhalten. Durch ein nachfolgendes Auflösen der Template (2) werden die Wirkstoffe (4) aus dem Templat in das Innere der Mikrokapsel freigesetzt (D). Dort bleiben die Wirkstoffe (4) eingeschlossen oder werden langsam aus der Kapsel freigesetzt (E).

Figur 1A

20

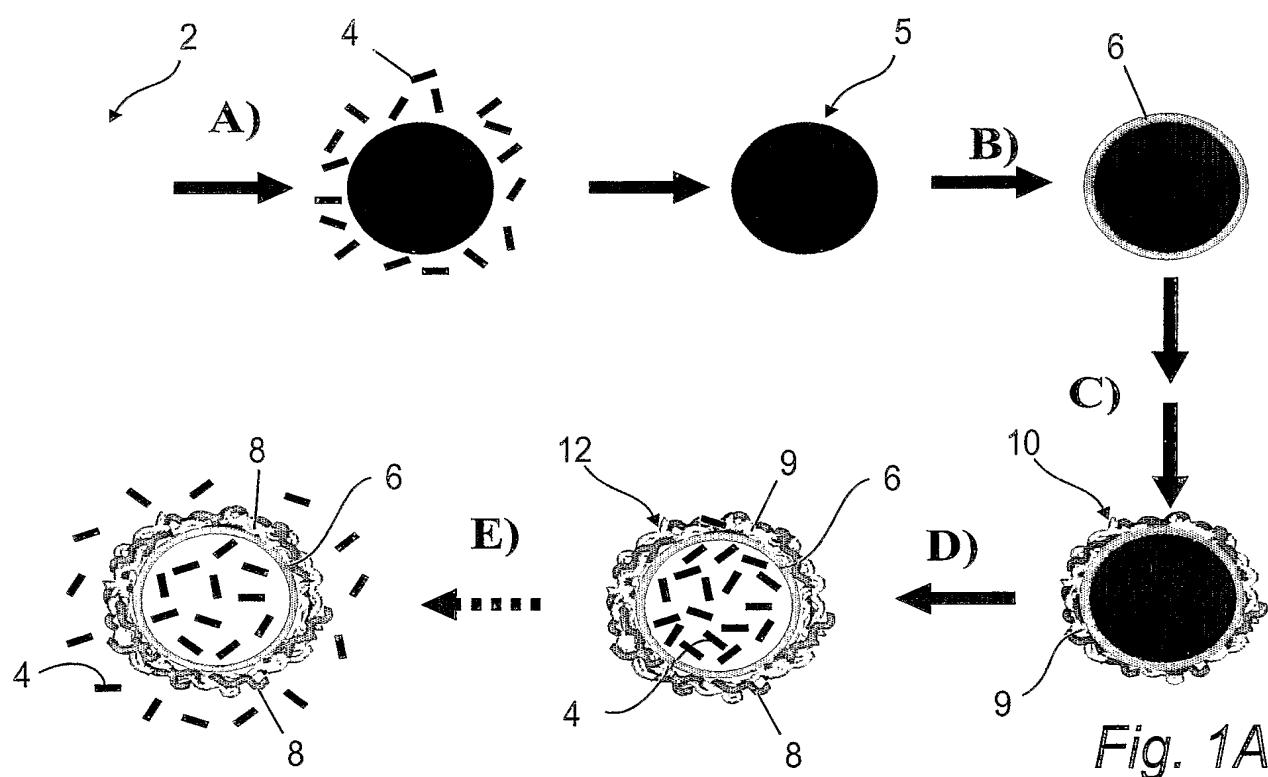
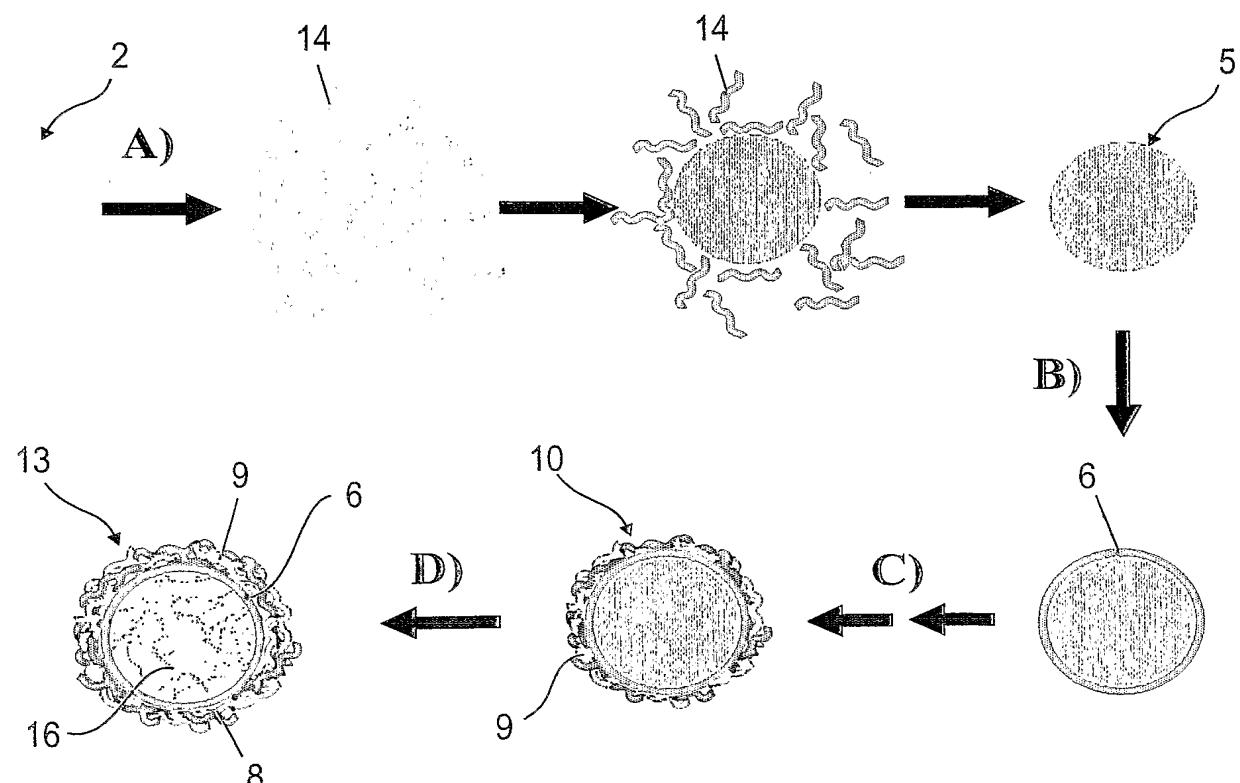
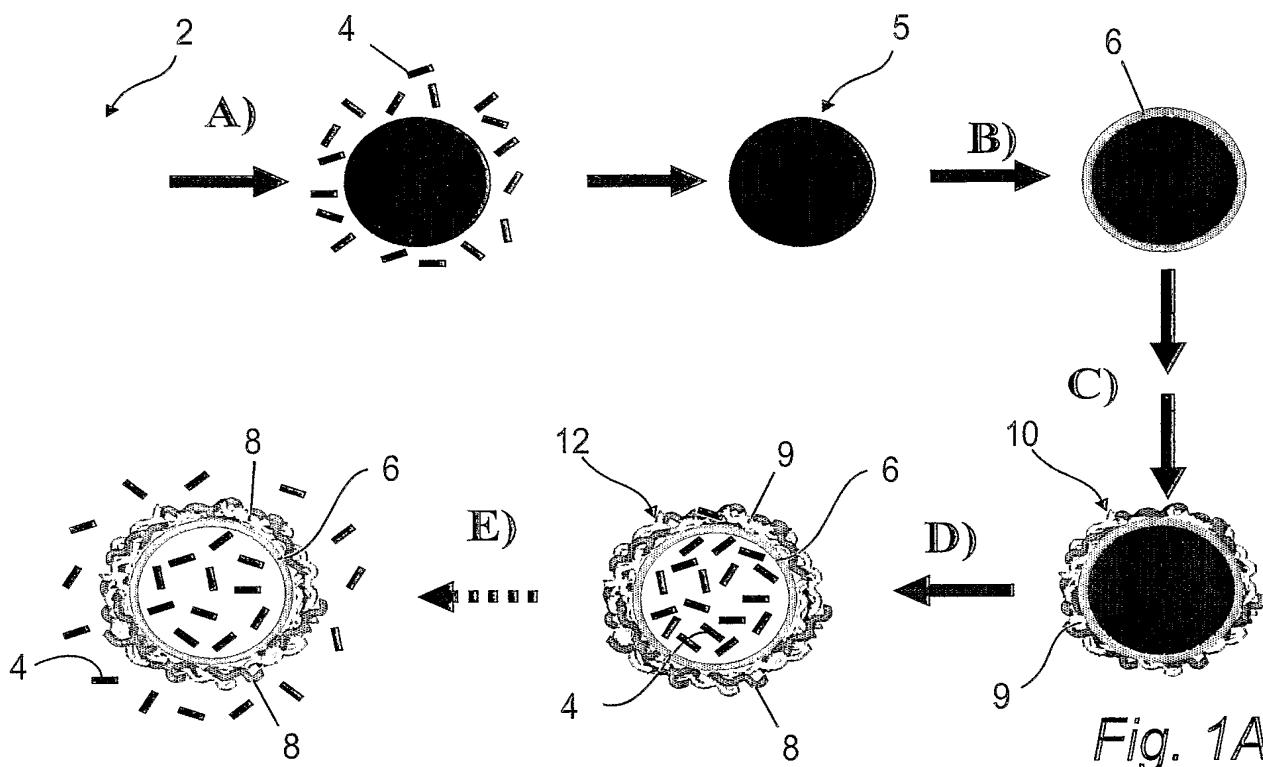
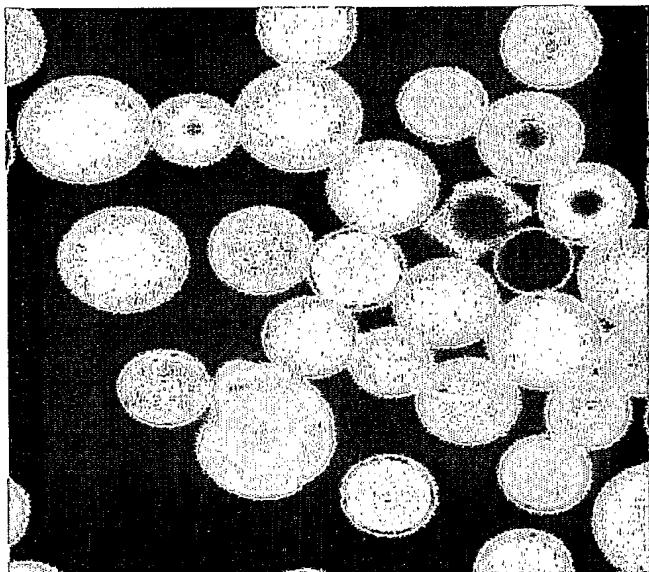


Fig. 1A

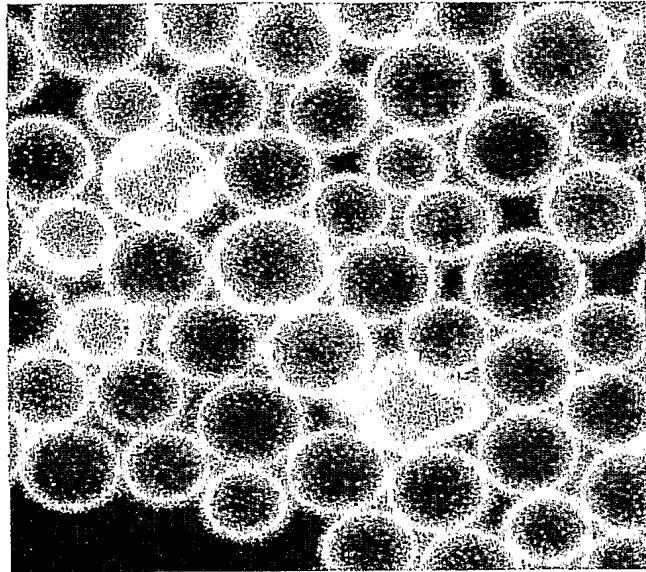
1/7



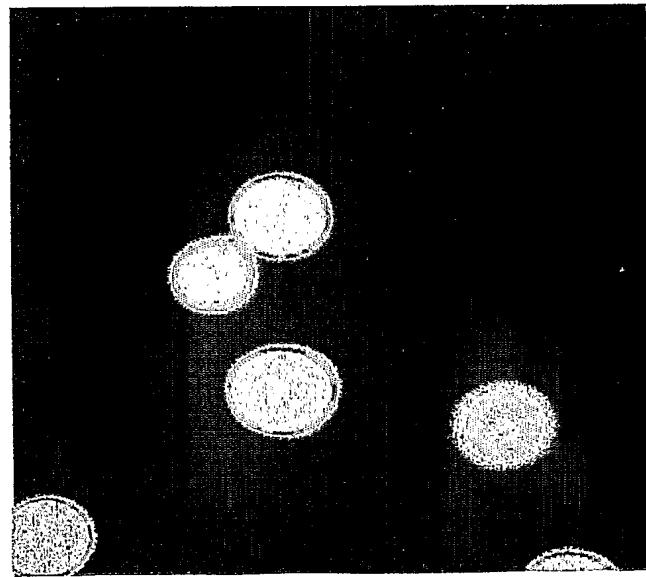
2/7



A



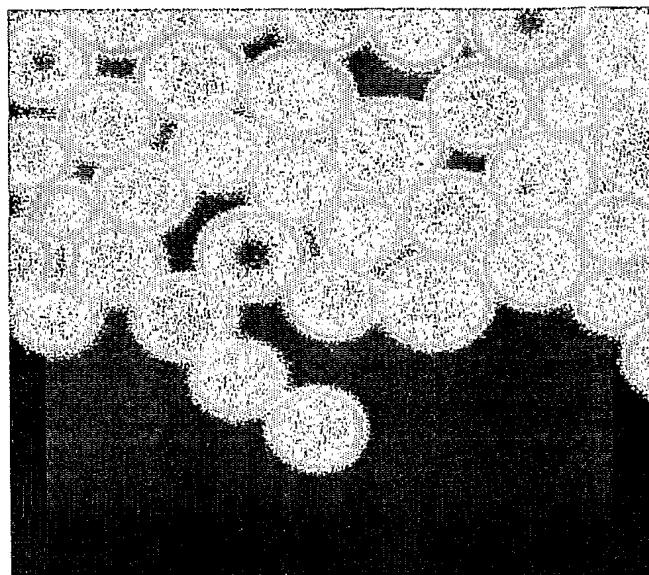
B



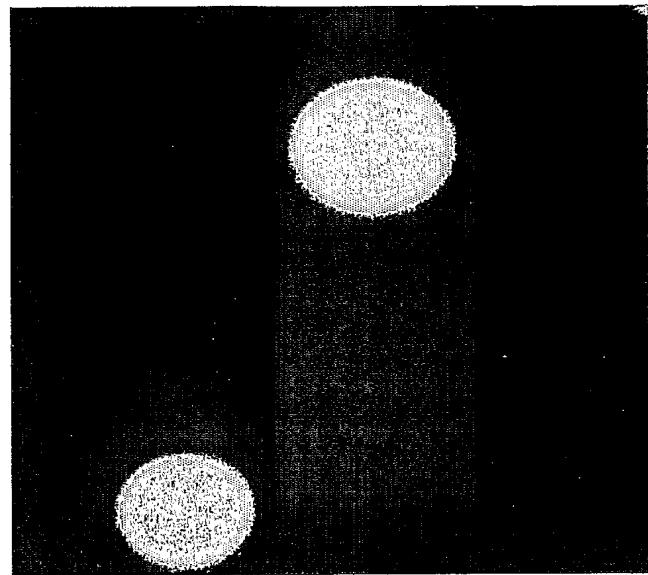
C

Fig. 2

3/7

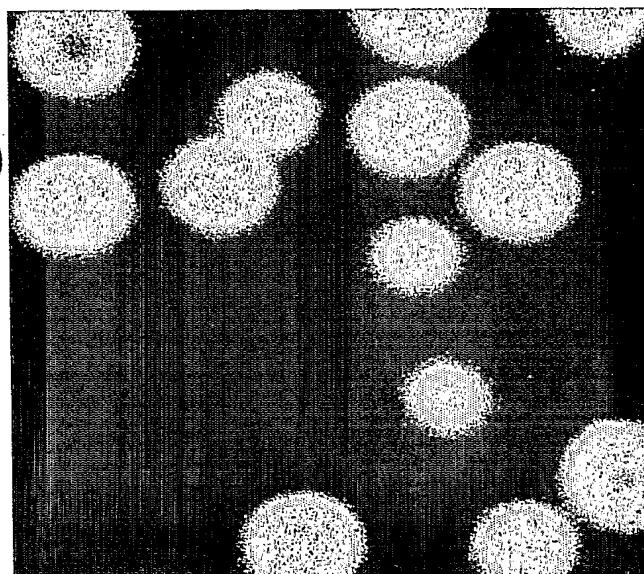


A

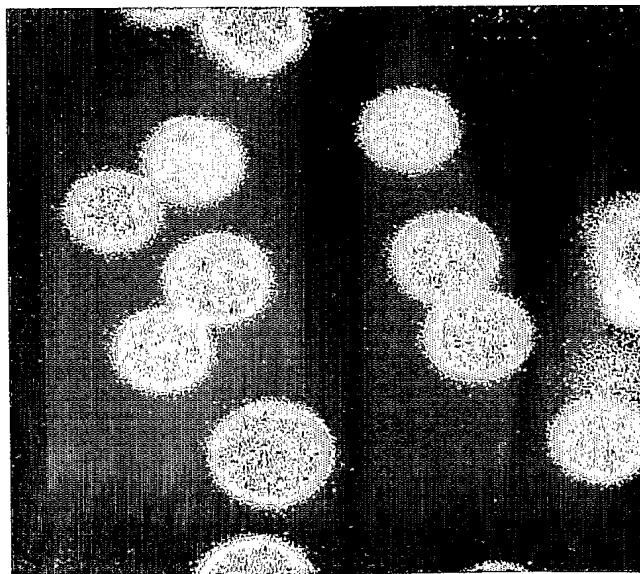


B

Fig. 3



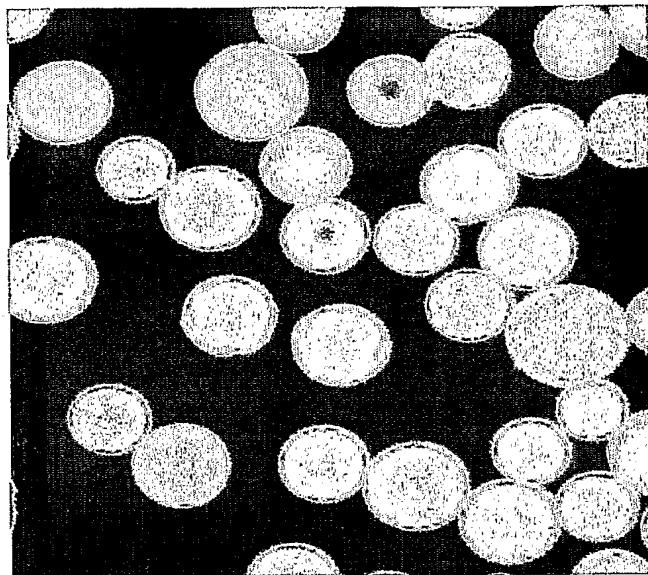
A



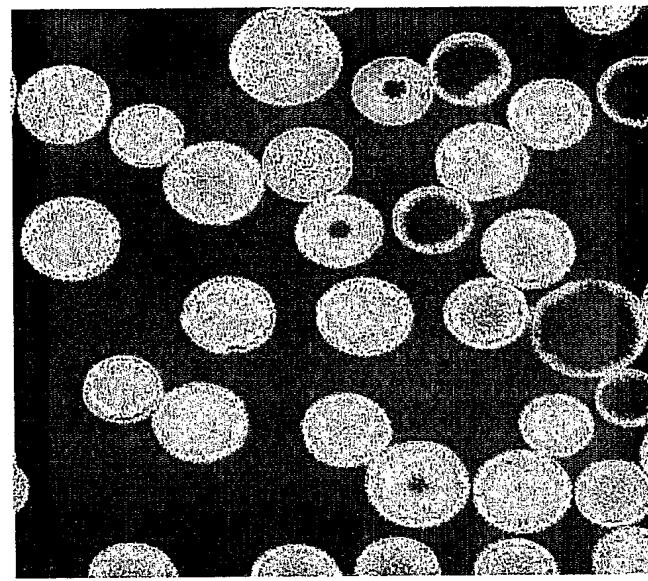
B

Fig. 4

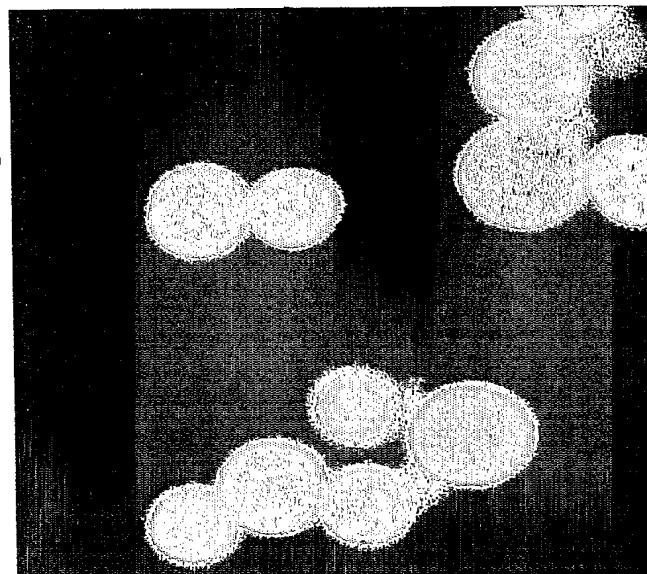
4/7



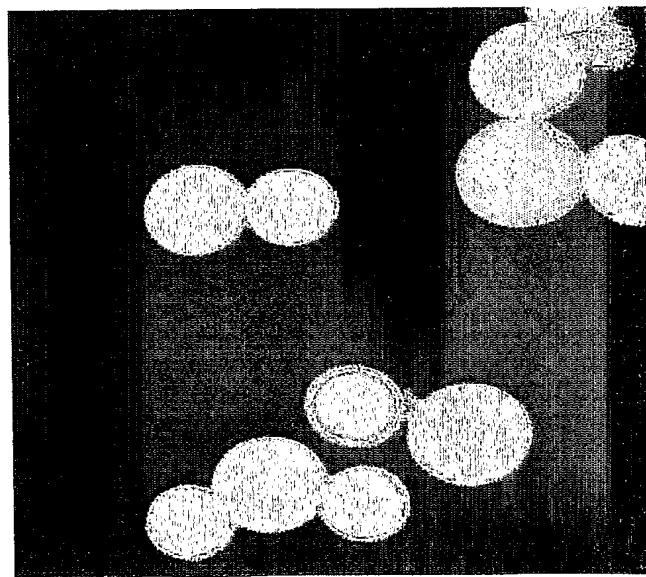
A



B



C



D

Fig. 5

5/7

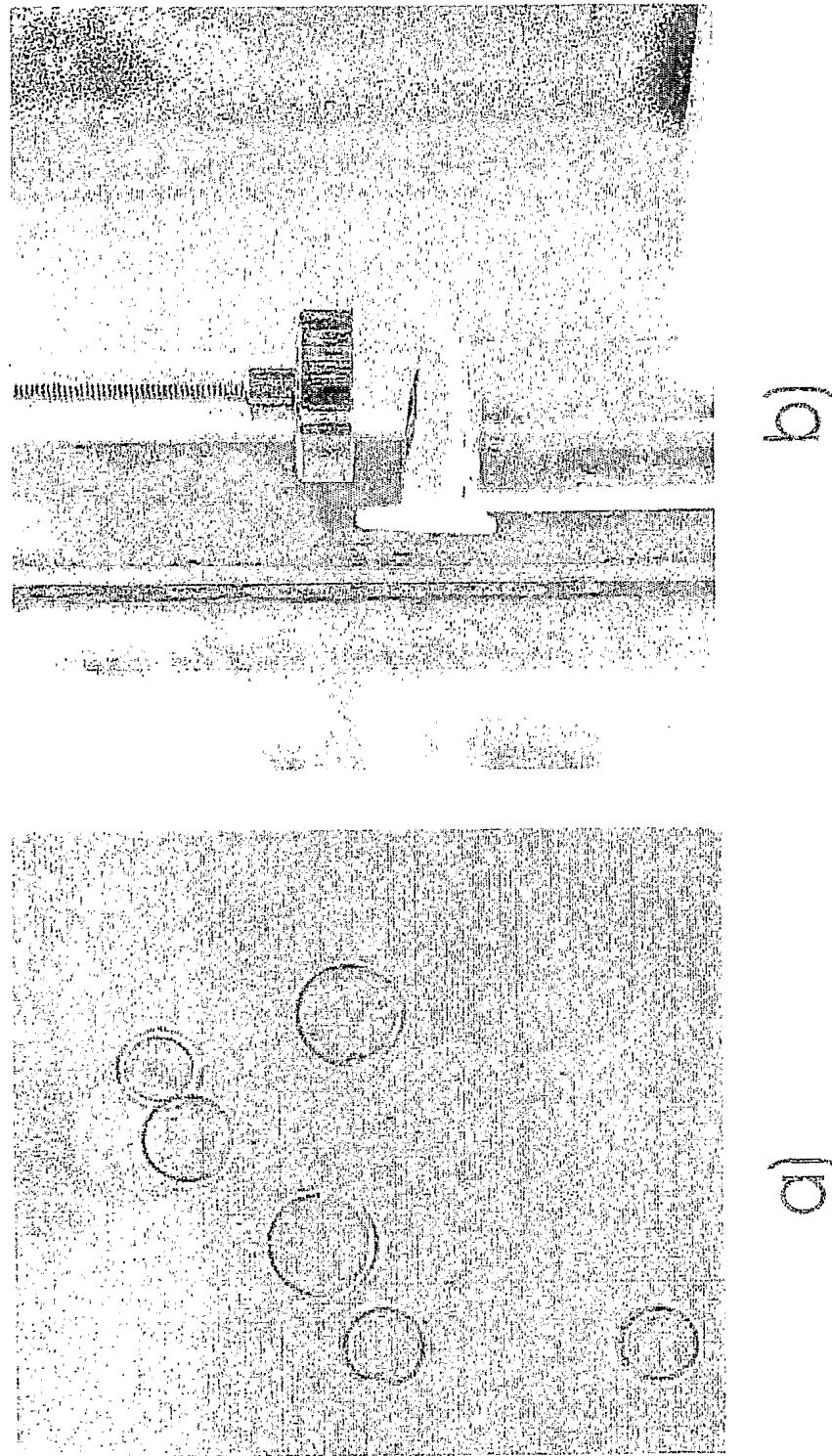
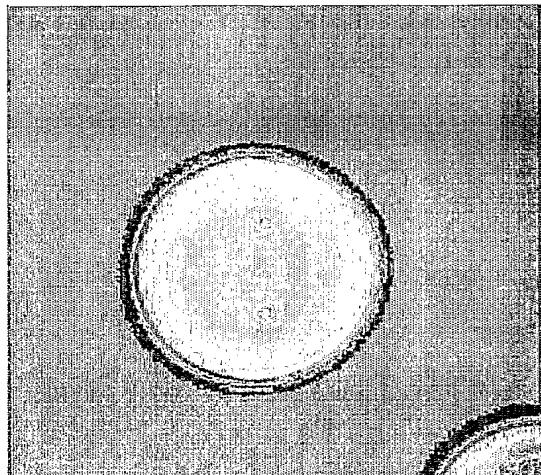
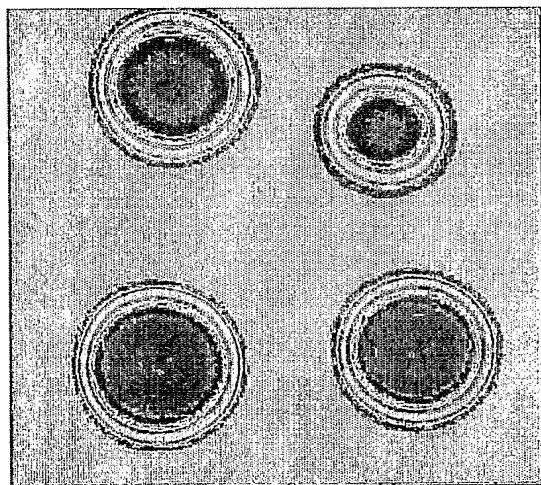


Fig. 6

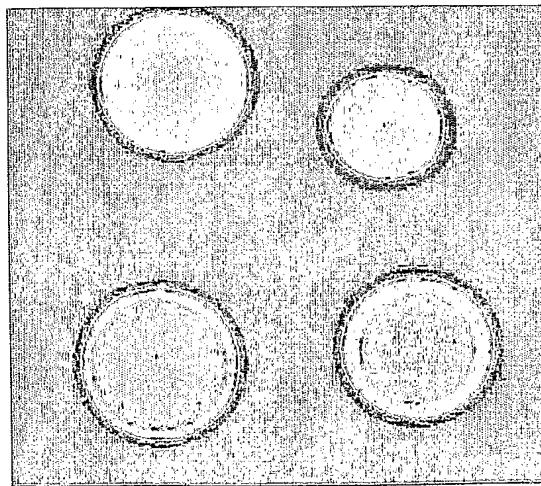
6/7



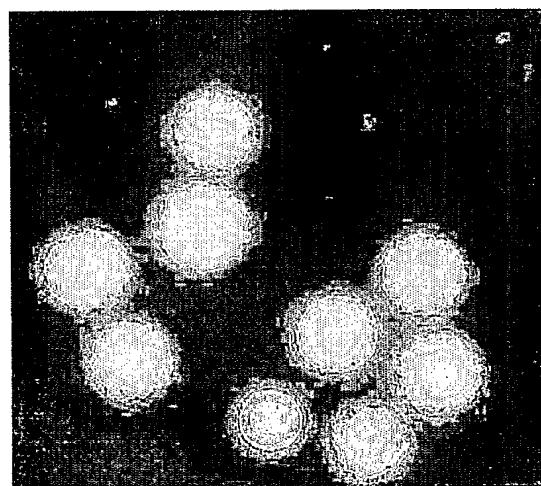
c)



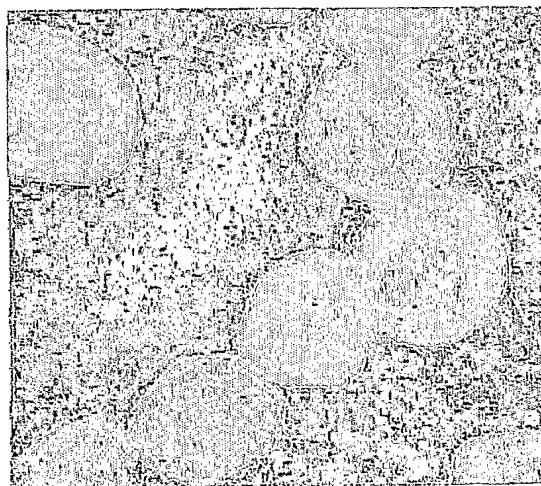
b)



a)



e)



d)

Fig. 7

7/7

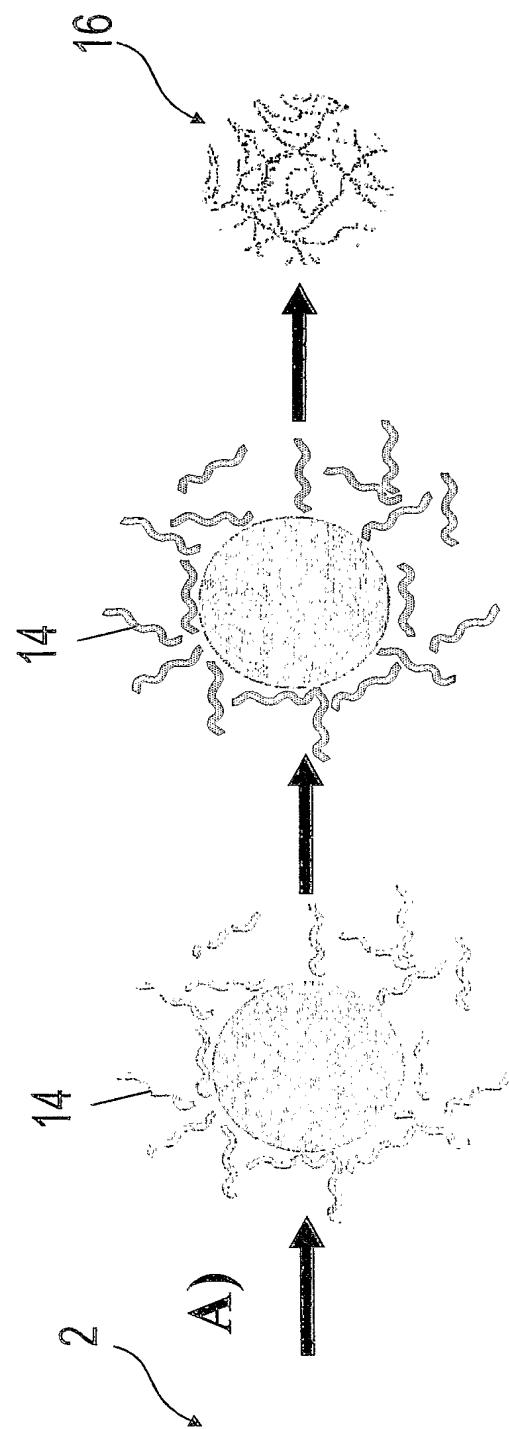


Fig. 8